



2022年2月2日

各 位

会 社 名 株式会社トランスジェニック
代表者名 代表取締役社長 福 永 健 司
(コード番号 2342 東証マザーズ)
問合せ先 取 締 役 船 橋 泰
(電話番号 03-6551-2601)

TTR エクソンヒト化マウスを用いた遺伝子治療実験の検証

当社は、2022年1月27日付リリースでお知らせいたしましたように、東京大学医科学研究所先進動物ゲノム分野 真下教授、C4U 株式会社との3者共同研究契約を締結いたしました。本共同研究契約は当社独自のエクソンヒト化技術(国際特許出願済み W0/2020/240876)に基づき作製されたモデルマウスである TTR エクソンヒト化マウスを用いての研究となります。当社は、それに先立って、TTR エクソンヒト化マウスの遺伝子治療実験における有用性を検証するため、パイロット実験を行いましたので、その成果について概要を報告いたします。

近年、ゲノム編集を用いた遺伝子操作の効率が高いことから、遺伝子治療に応用されるようになってきました。遺伝子治療では、変異した遺伝子を正常に戻さなければならない場合と、変異した遺伝子を破壊するだけで治療に直結する場合があります。前者は、劣性遺伝病の場合で、2つの遺伝子が共に変異している場合に発症する疾患が該当します。後者は、優性遺伝病の場合で、1つの遺伝子異常で発症する疾患が該当します。

TTR の変異によって優性遺伝病である家族性アミロイドポリニューロパチー(Familial amyloidotic polyneuropathy: FAP)が発症します。変異した TTR タンパクが末梢神経、心臓、腎臓、消化管に沈着し、機能障害を引き起こします。この場合は、遺伝子を破壊し、変異タンパクが産生されなくすることで、病気を治療できます。ゲノム編集では、遺伝子破壊の効率は非常に高く、優性遺伝病の治療に大きな期待が寄せられています。そして、TTR 遺伝子は、肝臓で発現していますので、肝細胞でゲノム編集を行う必要があります。

今回の検証実験では、ヒトでの治療を念頭に、AAV-gRNA-TTR-SaCas9 ベクター^{※1}を作製いたしました。本来は、細胞への感染効率が良く、ウイルス粒子内の遺伝子を肝細胞内に持ち込み発現させることが可能な adeno-associated virus というウイルス粒子を作製しそれを投与することが目的ですが、簡便な方法として、ウイルス粒子ではなく、ベクターを尾静脈から hydrodynamic tail vein injection 法で1回だけ注入し、デザインした gRNA が効率よく TTR 遺伝子を破壊できるかどうかを、血清中のヒト TTR の測定を行うことで検証いたしました。その結果、8匹中3匹で約50%の低下、2匹で35%の低下、8匹平均で

も約 30%の減少が認められました。1回のベクター投与でこれだけの効果が見られることは、2回投与を行うこと、あるいはウイルス粒子の投与で、より効率よく TTR 遺伝子を破壊できることが期待されます。また、エクソンヒト化マウスから得られた成果、例えばある gRNA が優れた遺伝子破壊効果を持つとなれば、その gRNA は、直ちに人にも適用できるので、ヒトでやり直す必要がないのが大きな利点と考えられます。

当社は、本遺伝子治療実験の検証においてエクソンヒト化技術の有用性を示すとともに、他の遺伝病の遺伝子治療実験に有効なエクソンヒト化モデルマウスの作製受託あるいは共同開発を推進していきたいと考えております。

以上

◆ご参考

※1 ベクター

ベクターとは、目的の遺伝子や DNA、RNA を細胞に導入する遺伝子改変の際に、外来遺伝物質を細胞に人為的に運ぶための DNA または RNA です。



February 2, 2022
TRANS GENIC INC.
(Code No.2342 TSE Mothers)

Evaluation Result of Gene Therapy Experiment Using Mouse Model with Humanized TTR Exon

TRANS GENIC INC. (CEO: Kenji Fukunaga, Fukuoka City, Fukuoka, Japan, “TransGenic”) would like to inform you about the result of gene therapy experiment using the mouse model with humanized transthyretin (“TTR”) exon developed by TransGenic based on its unique exon-humanized mouse technology (publication No. WO/2020/240876). As already announced on January 27, 2022, TransGenic, the research group of Professor Tomoji Mashimo, Division of Animal Genetics, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, and C4U CORPORATION entered into collaborative research agreement on gene modification experiment using this mouse model. This gene therapy experiment is a pilot study conducted prior to the collaborative research in order to verify the usefulness of the mouse model with humanized TTR exon.

Recently, gene modification using genome editing technology has been applied to gene therapy because of its high efficiency. There are two types in gene therapy: the first one is the case where mutated gene has to be restored to normal, and the second one is the case where destroying the mutated gene is directly linked to treatment. The former is applied to recessive disease which is caused by the presence of two recessive mutant genes on an autosome. The latter is applied to dominant disease which is caused by one dominant mutant gene on an autosome.

Familial amyloidotic polyneuropathy (“FAP”), an autosomal dominant disease, is caused by the mutation of TTR gene. Deposition of mutated TTR protein in peripheral nerves, heart, kidney, and gastrointestinal tract causes dysfunction. In this case, FAP can be treated if production of mutated TTR protein is inhibited by the disruption of TTR gene. Gene disruption by genome editing is highly anticipated for the treatment of dominant disease because of high efficiency. In addition, genome editing for FAP treatment has to be conducted in hepatic cells because TTR gene is expressed in liver.

In this verification experiment, AAV-gRNA-TTR-SaCas9 vector^{*1} was produced with an eye on the treatment in human. Originally, adeno-associated virion is used, because it has high infection efficiency and can introduce and express the gene in the hepatic cells. However, we conducted a verification experiment in a simple way this time. The vector was injected into the mouse tail vein using hydrodynamic tail vein injection method just one time. After that, human TTR in the serum was determined in order to verify whether designed

gRNA could disrupt TTR gene efficiently. As a result, TTR decreased by 50% in 3 mice, by 35% in 2 mice out of 8 mice, and by 30% on average in 8 mice. This result may suggest that administering twice or administering virions instead of vector would provide more efficient disruption of TTR gene. On the other hand, it is believed that the results obtained from the experiment using the mouse model with humanized exon, such as high gene disruption efficacy, can be applied to human directly, and there is no need to conduct re-experiment in human. This would be a great advantage.

It is apparent that this verification experiment shows the usefulness of exon-humanized mouse technology. TransGenic will promote contract production or joint development of the model mouse with humanized exon that is effective in gene therapy experiment for other genetic diseases.

◆Reference

*1 Vector

Vector is DNA or RNA particle used as a vehicle to artificially carry a foreign genetic material into a host cell. It is used for gene modification to introduce target genes, DNA, and RNA into cells.

Contact for inquiries and additional information :

TRANS GENIC INC.

Yutaka Funabashi, Director

Telephone +81-(0)3-6551-2601